

海马电刺激治疗颞叶内侧型癫痫的研究

田宏 石祥恩 左焕琮 周文静 王东明

【摘要】目的 观察和分析电刺激海马结构对颞叶内侧型癫痫患者的临床发作和脑电变化的影响。**方法** 对8例颞叶内侧型癫痫的患者行立体定向经枕入路钻孔,沿海马长轴植入普通脑深部4导电极;视频脑电监测并定侧定位致痫灶(海马);选择刺激区域,给予高频低电流间断电刺激,每天分别选取同一时间段刺激两次,间隔6 h,连续刺激3 d。观察刺激期、后期的临床变化(包括神经心理及生命体征),记录刺激区域的脑电活动,并分析统计刺激前和刺激后的棘波数量。**结果** 在电刺激治疗期间,6例刺激后比刺激前棘波数减少>50%,2例减少>20%。刺激期未出现癫痫临床发作,未发现副作用,生命体征无明显变化,记忆模块测试结果证实无记忆影响。**结论** 间断电刺激海马可使刺激区的棘波数明显减少,证实了深部电刺激治疗颞叶内侧型癫痫的有效性。

【关键词】 癫痫; 脑深部电刺激; 颞叶

癫痫有近30%的患者为顽固性癫痫,其中一部分患者可以通过手术治疗而获得显著疗效,但仍有一部分患者不适合手术治疗或手术治疗无效。特别是相对发病率较高的颞叶内侧型癫痫,虽然进行颞前叶海马杏仁核切除具有很好的疗效,但相当数量的颞叶癫痫患者不能进行手术切除治疗,原因是双侧海马均有病灶,切除双侧海马会导致短时记忆障碍,或病灶位于语言功能区会导致严重的语言功能障碍。2010年我科对8例颞叶内侧型癫痫患者行海马电刺激的研究报道如下。

一、资料与方法

1. 一般资料:8例均为难治性颞叶内侧型癫痫,根据临床症状、头皮脑电图及影像学证实需要植入深部电极来定侧定位的患者。其中男4例,女4例,年龄平均(25.4±5.2)岁;病史平均(11.3±5.5)年。发作形式:复杂部分性发作5例,部分性发作发展为全身性发作3例。影像学检查阴性(无明显海马硬化)4例,阳性(有海马硬化)4例。

2. 入选条件:(1)符合药物难治性癫痫,经评估致痫区可疑为单侧或双侧海马的颞叶内侧型癫痫,需行立体定向植入深部电极确定手术方案的患者;(2)年龄20~50岁;(3)IQ≥70;(4)无心、肺等器官器质性病变。

本组入选的病例均经过患者及家属的同意并签字,同时经过我院伦理委员会讨论通过,符合伦理学原则。

3. 电极植入和脑电监测:先安装Leksell立体定向头架,MRI(1.5 T)导向下定位并计算靶点坐标值,确定穿刺入路。采取全麻俯卧位,经枕入路钻孔沿海马长轴植入普通脑深部电极4导(图1),电极的游离端接脑电监测线。在监护病房行128导视频脑电监测,捕捉惯常临床发作,通过脑电图分析定位为颞叶内侧起源。

4. 电刺激:手术当天停用抗癫痫药物,于致痫侧海马区选取相邻两个电极构成电流环路,给予高频低电流刺激,刺激参数:0.2~0.6 mA,250~500 μs,100 Hz,双向方波。每天分别选取同一时间段刺激两次,每次刺激1 h,间隔6 h。

5. 记忆测试:为了估计急性刺激的副作用,在急性刺激期间

每天进行临床症状学和神经系统查体以及神经心理测验,包括阅读和记忆测试,其中记忆测试,优势半球侧海马一般为采用文字记忆模块,非优势半球采用图片记忆模块,电刺激前1 h开始测试(记忆6 min,30 min后测),分两组(文字10个、图片10张)。

6. 分析和统计脑电变化:通过BASA5.2软件,计算出刺激前6 h、刺激后6 h的棘波总数和每小时的数量变化,SPSS 11.0统计分析。

二、结果

6例在刺激区域内刺激后棘波数较刺激前减少>50%。2例减少>20%(图2,3)。刺激期未出现癫痫临床发作,未发现副作用,生命体征无明显变化,记忆模块测试结果证实无记忆影响。

三、讨论

海马电刺激已被部分作者推荐为治疗颞叶难治性癫痫的可选择方法。在癫痫动物模型、人体脑片标本以及癫痫患者的研究表明,刺激颞叶内侧(海马杏仁核)可以抑制癫痫样放电、减少癫痫发作频率。Velasco等^[1]对即将进行前颞叶海马切除的患者进行了研究,海马刺激消除了癫痫发作并明显减少发作间期病灶区脑电图棘波数,但报道病例较少,并且其采用的刺激模式是持续性的。

虽然脑深部电刺激(DBS)治疗癫痫取得了明显进步,逐渐应用于临床,海马电刺激治疗难治性癫痫的作用机制仍然不清楚,总的来说,关于电刺激疗效的理论集中在神经化学假设和电学假设两个方面。神经化学理论认为,电刺激首先是引起抑制性神经递质的释放,然后再产生抗癫痫作用;电学理论则认为,电刺激首先是通过去极化阻滞抑制电极周围神经元,继而使钠通道失活,有关刺激海马治疗癫痫的机制研究,得出如下结果:亚急性刺激海马可使后放电阈值增加而持续时间延长^[2,3]。

本研究中8例患者所采用的间断性的低电流刺激,结合癫痫的发病机制和颞叶癫痫的发作特点,首次提出给予间断电刺激改变致痫区的微环境变化,使其重新达到一种“稳态”,并维持一段“有效时间”。研究结果表明,8例患者中,6例刺激后棘波数明显减少,6~8 h后棘波数逐渐回升,此时可作为第二次刺激点。2例有明显海马硬化的患者,棘波数减少不明显,提示如何改变刺激参数达到最佳治疗效果,是我们将来进一步研究的主要方向,特别是如何结合海马硬化的程度来调整刺激电流的强度。结合本组研究结果,未形成明显海马硬化的颞叶癫痫病例,

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.10.053

作者单位:100038 北京,首都医科大学附属复兴医院神经内科[田宏(在读博士)、石祥恩];清华大学玉泉医院神经外科(田宏、左焕琮、周文静、王东明)

通讯作者:田宏,Email:tianhong5185@126.com

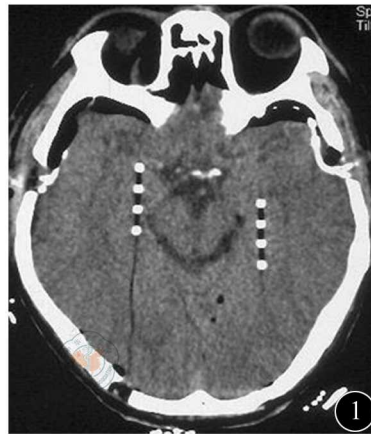


图1 头颅CT示双侧海马经枕入路钻孔植入4号电极

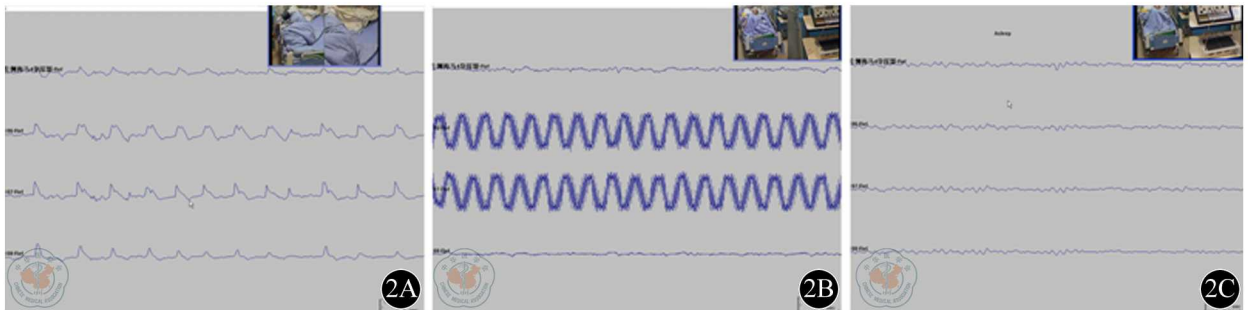


图2 2A: 电刺激前, 海马区植入的电极6、7号的棘波发放明显; 2B: 海马区植入的电极6、7号电刺激中; 2C: 电刺激后, 海马区植入的电极6、7号的棘波发放明显减少

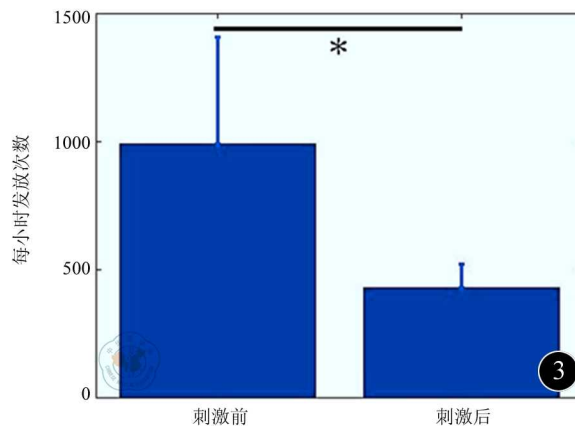


图3 8例患者经统计分析刺激后比刺激前棘波数量明显减少, t 检验 $P < 0.001$

经过电刺激治疗, 棘波数减少明显, 预期疗效好; 另外, 全组病例给予电流 0.4 mA 刺激时, 棘波数均有减少。此结果与 Velasco 等^[3]的参数研究相一致。根据研究设定的记忆模块, 刺激期未对患者记忆造成影响, 未见临床癫痫发作, 且无术后并发症出现。

本组研究首次提出了间断高频低电流刺激海马的方法治疗颞叶内侧型癫痫。关于电刺激海马治疗颞叶癫痫的研究, 相关文献报道较少, 刺激方式均为持续刺激。从治疗效果和部分研究相一致^[3,4]。与传统的颞前叶海马切除术比较优势如下: (1) 不开颅、创伤小; (2) 随着对于颞叶和海马的功能研究越来越多, 不切除越来越被许多医师和患者所接受; (3) 这种可逆性治疗的方法是神经外科发展的趋势之一; (4) 间断刺激所带来的电量节省和储备更易于被患者接受, 且具有一定的社会效益。其治疗人群适合: ①诊断为颞叶内侧癫痫, 但无法行手术切除

的; ②经评估双侧颞叶内侧可疑为致痫灶; ③诊断为颞叶内侧癫痫, 影像学双侧颞叶内侧无改变, 害怕丧失记忆或语言功能, 不行手术切除的。特别是给将来植入体内的脉冲刺激器节省了大量的电量储备, 大部分患者将终生不用更换电池成为可能, 无论是身体伤害上、经济费用上均给患者带来了福音。

虽然本组患者无明显并发症, 但仍有出血和感染的风险^[3,5]。对于颞叶内侧型癫痫的病理生理学特征和 DBS 治疗机制的研究仍然是热门的话题, 其研究成果有助于设置理想的刺激波形、刺激参数以及刺激靶点等问题^[6]。今后我们将对患者刺激期的记忆、刺激组织的损害以及刺激参数的调整做进一步研究。

随着医学技术的发展, 相信海马电刺激术对于难治性颞叶内侧型癫痫的治疗会发挥越来越重要的作用, 具有广泛的应用前景。

参 考 文 献

[1] Velasco AL, Velasco M, Velasco F, et al. Subacute and chronic electrical stimulation of the hippocampus on intractable temporal lobe seizures; preliminary report. Arch Med Res, 2000, 31: 316-328.

[2] Steven DA, Andrade-Souza YM, Burneo JG, et al. Insertion of subdural strip electrodes for the investigation of temporal lobe epilepsy. Technical note. J Neurosurg, 2007, 106: 1102-1106.

[3] Velasco AL, Velasco F, Velasco MD, et al. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control; a double-blind, long-term follow-up study. Epilepsia, 2007, 48: 1895-1903.

[4] Boon P, Vonck K, De Herdt V, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2007, 48: 1551-1560.

[5] Vulliemoz S, Pegna AJ, Annoni JM, et al. The selective amobarbital test in the anterior choroidal artery: perfusion pattern assessed by intraarterial SPECT and prediction of postoperative verbal memory. Epilepsy Behav, 2008, 12: 445-455.

[6] Butson CR, McIntyre CC. Differences among implanted pulse generator wave forms cause variations in the neural response to deep brain stimulation. Clin Neurophysiol, 2007, 118: 1889-1894.

(收稿日期: 2011-12-13)
(本文编辑: 郝锐)

田宏, 石祥恩, 左焕琮, 等. 海马电刺激治疗颞叶内侧型癫痫的研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(10): 2798-2800.

